【临床经验】

1 例脓毒症相关性脑病的临床治疗

朱文洁[1]，王晓平[2*]
（1. 上海交通大学医学院附属同仁医院全科医学科，上海 200336；2. 上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科，上海 200336）

摘要：脓毒症相关性脑病是在严重感染脓毒症基础上，排除中枢神经系统感染、脑血管意外等中枢神经系统疾病及器质性疾病和代谢性疾病引起的意识障碍性疾病。该文作者在临床工作中遇到 1 例，予以积极抗感染、连续性肾脏替代疗法、降颅压，以及气管插管呼吸机辅助通气、补液支持对症（护肝、抗癫痫等）治疗后好转出院。该病例警示临床医生，遇到严重感染脓毒症的患者出现的意识障碍，要考虑到脓毒症相关性脑病的可能，为临床上类似患者的治疗提供一些借鉴经验。

关键词：脓毒症；序贯器官功能衰竭；脓毒症相关性脑病
中图分类号：R747.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）02-0179-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.013

Clinical treatment of a case of sepsis-associated encephalopathy

ZHU Wenjie[1], WANG Xiaoping[2*]
（*1. Department of General Practice, Tongren Hospital, Jiaotong University of Medicine, Shanghai 200336, China;*
2. Department of Neurology, Tongren Hospital, Jiaotong University of Medicine, Shanghai 200336, China）

Key words: sepsis; sequential organ failure; sepsis-associated encephalopathy

脓毒症相关性脑病（sepsis-associated encephalopathy，SAE）是指缺乏中枢神经系统直接感染、大脑结构异常和其他类型脑病的临床或实验室证据，由全身炎症反应引起的急性弥漫性脑功能障碍，临床表现为从谵妄到昏迷等不同程度的意识障碍。由于缺少统一的定义和诊断标准，在重症监护室（intensive care unit，ICU）的发病率为 9% ～ 71%[1-2]。其发病机制尚未完全阐明，发生 SAE 的患者死亡风险将增加，即使存活下来也常伴发长期认知功能损害。若能做到早期预防、诊断和治疗或能改善患者预后。笔者在临床工作中遇到 1 例，经积极治疗后明显好转，总结如下。

1　病史资料

患者男，68 岁，退休工人。因“发热 1 天伴神志不清半天”于 2019 年 9 月 30 日入院。患者 2019 年 9 月 29 日无明显诱因下出现发热，当时体温 37.8 ℃，有尿频、尿急，无咳嗽、咳痰，无胸闷、气促等不适，夜间自觉体温上升，次日晨起家人发现其呼之反应迟钝、言语不清、四肢活动不利，120 送入我院急诊，测体温 40.1 ℃。急诊予以化验血常规显示，白细胞 22.06×10^9/L，中性粒细胞 93%，C- 反应蛋白 140.46 mg/L。血生化检测显示，血糖 20.8 mmol/L，血肌酐 215 μmol/L，尿素 24 mmol/L，血钾 4.1 mmol/L，血钠 137 mmol/L。急诊头颅 CT 示双侧额叶见片状低密度影，额骨呈术后改变伴有软化灶（排除急性脑出血可能）。心电图提示Ⅱ、Ⅲ、AVF 及 V6 导联异常 Q 波。超敏肌钙蛋白 0.082 ng/ml，肌红蛋白＞ 10 000 ng/ml。血气分析提示 pH 7.466，二氧化碳分压 4.12 kPa，氧分压 11.8 kPa，氧饱和度 98.3%。遂予以氨咖黄敏退热等治疗，为进一步诊治收入院。追问病史，2 d 前曾有拔牙史。既往糖尿病病史十余年，平素口服格列美脲、二甲双胍控制血

收稿日期：2021-05-14；**修回日期**：2021-12-27
作者简介：朱文洁，主任医师，研究方向：老年高血压及心脑血管病。
通信作者：王晓平，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：脑血管病、头痛及肝豆状核变性等。

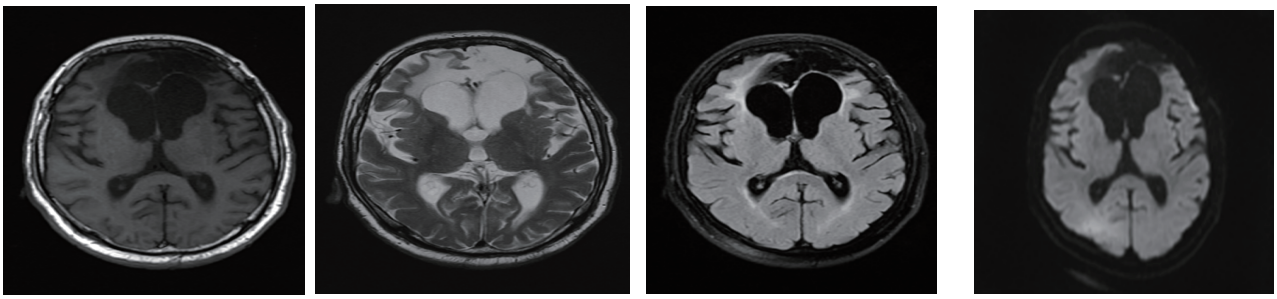
糖；高血压病史 10 余年，最高血压 160/90 mmHg，口服厄贝沙坦氢氯噻嗪、乐卡地平控制血压；有心率偏快病史，长期口服美托洛尔缓释片。2006 年有脑膜瘤手术史，术中有输血，术后一般生活能自理。入院查体：体温 38.3 ℃，脉搏 132 次 / 分，呼吸 35 次 / 分，血压 171/110 mmHg，昏睡，呼吸急促，发育正常，营养良好，平推车推入病房，急性病容，表情正常，被动体位，无法行走，因神志原因无对答，查体不合作。双侧瞳孔等大、等圆，直径 2 mm，直接和间接对光反射灵敏，可自主睁眼。巩膜无黄染，两侧鼻唇沟对称，伸舌欠配合。颈软，两肺呼吸音粗，两下肺可闻及湿啰音，心率 132 次 / 分，律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹膨隆，无压痛以及反跳痛，肝脾肋下未及，膀胱充盈。双下肢无浮肿。四肢肌力检查不配合，双下肢可见自主活动，肌张力增高。双膝腱反射尚存在。左侧病理征可疑阳性。扑翼样震颤不配合，脑膜刺激征阴性。格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma score，GCS）10 分。

2019 年 10 月 1 日实验室及辅助检查如下：心梗三合一显示，超敏肌钙蛋白 0.462 ng/ml，肌红蛋白＞ 1 000 ng/ml。血常规显示，白细胞 22.32×10^9/L，中性粒细胞 90.5%，血红蛋白 152 g/L，血小板 69×10^9/L，C- 反应蛋白 372.62 mg/L；降钙素原 12.61 ng/ml，脑钠肽 100.36 pg/ml。尿常规显示，白细胞 15.81 个 /μl，红细胞 46.2 个 /μl，细胞酯酶阳性。脑脊液检查显示，无色透明，潘式试验阳性，脑脊液葡萄糖 10.1 mmol/L，蛋白 1.0 g/L，氯化物 124.3 mmol/L。胸部 CT 提示两肺下叶少许炎症，两肺纤维灶，肝内囊性灶。心电图检查提示：①窦性心动过速。②异常 Q 波（Ⅱ、Ⅲ、AVF、V6）。③电轴右偏。④顺钟向转位。与 9 月 30 日比较无变化。泌尿道 B 超：膀胱导尿管留置中，前列腺增大（53 mm×47 mm×47 mm），双肾未见异常，双侧输尿管未见明显扩张。颅脑 MR 平扫：右顶部伪影及运动影影响部分脑组织观察，目前所示，双侧额叶大片软化灶，双侧脑室旁及额叶深部区多发缺血灶，脑白质轻度变性（图 1）。双侧额叶大片软化灶，考虑脑膜瘤术后遗留病灶，排除急性缺血性脑血管病可能。10 月 3 日脑电图检查提示：正常范围脑电图未见明显局灶及痫样放电；正常范围脑电地形图。10 月 5 日血培养结果显示，肺炎克雷伯菌肺炎亚种，脑脊液细菌培养阴性。2019 年 10 月 3 日血气分析结果显示，pH 7.226，二氧化碳分压 6.5 kPa，氧分压 12.6 kPa，氧饱和度 92.9%，提示呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒。10 月 6 日血气分析显示，pH 7.38，二氧化碳分压 3.6 kPa，氧分压 10.6 kPa。

明确诊断：①脓毒症，SAE。②社区获得性肺炎，Ⅱ型呼吸衰竭。③急性肾功能衰竭。④脓毒性心肌抑制。⑤高血压 2 级，高危。⑥ 2 型糖尿病，周围神经病变。⑦神经源性膀胱，尿潴留。⑧泌尿道感染。⑨脑膜瘤术后，继发性癫痫。⑩药物性肝损伤。⑪电解质紊乱。⑫ 酸碱平衡失调。

2 诊疗过程

根据患者的情况，入院后首先给予患者吸氧及



TIWI序列　T2W1序列　FLAIR序列　DWI序列

图 1 颅脑 MR 影像

Figure 1 The imaging of brain MR

心电监护，开放静脉快速补液，加强抗感染（先后予以亚胺培南西司他丁钠、美罗培南联合利奈唑胺及头孢曲松）、支持对症治疗（氨基酸、脂溶性维生素及醒脑静等）。因无尿考虑急性肾功能衰竭，于入院次日（2019 年 10 月 1 日）开始予以连续性肾脏替代疗法（continuous renal replacement therapy，CRRT）治疗。治疗至 D4（2019 年 10 月 4 日），患者仍神志不清，血气分析结果提示出现呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒，给予碳酸氢钠纠正酸中毒后予以气管插管后呼吸机辅助通气，呼吸机模式采用 SIMV ＋ PSV 模式。同日出现阵发性抽搐，追问病史得知有脑膜瘤手术史，术后坚持抗癫痫药物（丙戊酸纳）治疗，因住院停药，考虑患者癫痫发作，予以静脉应用丙戊酸钠治疗后癫痫发作情况得到控制，患者神志逐渐转清。CRRT 治疗 6 d 后患者尿量恢复到每日 2 200 ml, 予以停止 CRRT 治疗，患者神志清楚，呼之能应，肌力指令动作能完成，GCS 14 分，予以停止呼吸机辅助通气后拔管。后予以口服左乙拉西坦抗癫痫治疗，3 d 后出现肝功能异常，考虑药物性肝损害，停用左乙拉西坦，仍予以丙戊酸钠口服抗癫痫并给予护肝治疗（还原型谷甘肽）后肝功能恢复正常，准许出院，嘱加强康复锻炼。

3 讨论

根据患者病史、体征及实验室辅助检查结果，患者有拔牙史，发热后出现神志不清，入院时体温升高至 38.3 ℃，呼吸 35 次 / 分，两下肺可闻及细湿啰音，心率 132 次 / 分，四肢肌张力增强；血常规白细胞 22.06×10^9/L，中性粒细胞 93%，血小板 132×10^9/L，C- 反应蛋白 140.46 mg/L；尿常规白细胞 15.81 个 /μl，红细胞 46.2 个 /μl，细胞酯酶阳性；胸部 CT 提示两肺下叶少许炎症，两肺纤维灶，肝内囊性灶；降钙素原 12.61 ng/ml，存在严重细菌感染。根据 2016 美国重症医学会发布的脓毒症 3.0 诊断标准 [3]，当患者存在感染，且序贯器官功能衰竭评分（sequential organ failure assessment，SOFA）2 分即可认为患者出现脓毒症，SOFA 中呼吸频率≥ 22 次 /min、GCS ≤ 13 分及收缩压≤ 100 mmHg，这三项危险因素对脓毒症发生的预测价值较高，每项各 1 分，由此提出了快速 SOFA（quick SOFA，qSOFA）的概念，以此作为脓毒症的临床诊断标准，三项中符合两项及以上即可诊断脓毒症 [4]。该患者呼吸频率 35 次 / 分，GCS 10 分，qSOFA 评分≥ 2 分，结合肝功能、肾功能及凝血功能报告，并存在社区获得性肺炎、血流及泌尿道三重感染，脓毒症诊断成立。患者早期出现意识障碍，需考虑 SAE。

SAE 的发病机制尚不清楚，可能与大脑信号传递紊乱及炎症介质的释放，血 - 脑脊液屏障受损及神经递质、氨基酸的改变，氧化应激、线粒体功能紊乱，细胞凋亡，以及缺血和弥漫性轴索损伤等有关 [5]。SAE 最主要的特点是大脑实质性损害，如细小的多发性梗死和出血灶，弥散性血管内凝血，微脓肿，以及多灶性脑白质坏死 [6]。在 SAE 的早期阶段，患者主要表现为注意力不集中、书写错误、意识错乱和定向力障碍，随着疾病的进展，可出现意识障碍，终末阶段甚至出现昏迷。部分患者可并发多发性神经病和肌病。SAE 在体征上可表现为伸展过度性强直等肌张力增高，一般为对称性损害，未见颅神经异常表现；少见扑翼样震颤、肌阵挛及震颤等临床表现。

SAE 目前尚缺乏统一、明确的诊断和排除标准。临床上诊断该病的依据是对患者意识状态改变的早期识别，并排除其他明确的器质性和代谢性因素所致的脑功能障碍，如急性脑血管病变、脑炎、代谢性脑病、中毒、酒精或药物戒断、肺性脑病、镇静药物应用、非惊厥性癫痫发作，以及心、肝、肾等周围器官衰竭引起的脑功能障碍。对患者意识障碍的评估常用 ICU 意识模糊评估法和 GCS 等。使用上述方法对或有可能发生 SAE 的脓毒症患者意识状态进行定期评估有利于提高 SAE 早期诊断检出率 [7]。

脑脊液检查可以排除颅内感染，却无法作为 SAE 的诊断依据，SAE 患者脑脊液检查结果可能完全正常或仅显示出蛋白浓度升高，脑脊液细胞培养正常 [8]。虽然颅脑 MRI 或者 CT 检查被广泛用于 SAE 的诊断，但很少有 SAE 患者出现异常的头颅 MRI 或者 CT 表现，仅对排除颅脑器质性病变具有重要意义 [7]。脑电图、连续脑电图因其能够准

确地反映大脑神经细胞的功能状态，可以为早期诊断 SAE 提供客观依据。研究显示，在 SAE 患者中，12% ～ 100% 会出现脑电图背景活动异常，6% ～ 12% 会出现三相波异常[9]。SAE 患者脑电图通常显示弥漫性慢波，重度患者若脑电图出现暴发抑制则死亡率可高达 67%[8]。约 80% 的 SAE 患者会出现体感诱发电位（somatosensory evoked potential，SEP）异常，且可能先于脑电图变化出现。故脑电图结合 SEP 检查可用于临床预判早期 SAE[7]。经颅多普勒超声可以实现对脑血流量变化的无创实时监测，有助于识别并发现 SAE 患者早期脑灌注障碍，但该检查未能普遍应用于临床[10]。上述检查方法均有局限性，临床医生很难在疾病初期就做出前瞻性判断，且 SAE 的表现并非特异性，只能为诊断提供参考证据，最终诊断仍需结合临床表现。

针对 SAE 的基础及临床研究仍在持续拓展，但迄今为止尚无公认的生物标志物在临床诊疗中被广泛应用[11]。有研究报道重度 SAE 患者神经元特异性烯醇化酶（neron-specific enolase，NSE）和中枢神经特异性蛋白水平会升高[12]。C 型利钠肽及其 *N*- 末端前体（*N*-terminal C-type natriuretic peptide precursor，NT-proCNP）属于利钠肽家族。研究表明，中枢神经系统炎症性疾病患者 NT-proCNP 水平的检测敏感性高于 NSE 和中枢神经特异性蛋白[13]，其作为生物标志物可能性优于后者。此外，该研究还显示，血浆及脑脊液中的 NT-proCNP 水平呈正相关，提示脓毒症时神经炎症和全身炎症之间存在关联。因此测定血浆 NT-proCNP 水平可能对 SAE 的临床诊断具有价值[13]。血清学标志物的发现和应用为 SAE 的早期诊断提供新的思路，也许未来血清学生物标志物的应用会提高脓毒症诊断的精确性，并缩短不必要的测试和医治时间，更早地提供最佳治疗。

综上，SAE 是排他诊断，早期的脑损伤是可逆的，一旦恶化则难以逆转[14]。当急性重度感染后发生脓毒症的患者出现意识障碍时，临床医生应考虑到 SAE 的可能，把握时机，做到早期诊断，早期治疗，降低 SAE 的死亡率，改善患者的预后。

参考文献：

[1] Towner RA, Saunders D, Smith N, *et al*. Assessing long-term neuroinflammatory responses to encephalopathy using MRI approaches in a rat endotoxemia mode[J]. Geroscience, 2018, 40(1): 49-60.

[2] 周天昀, 潘婷婷, 瞿洪平. 脓毒症相关性脑病的发病机制与监测方法[J]. 中国急救医学, 2015,(12): 1083-1087.

[3] Singer M, Dentschman CS, Seymour CW, *et al*. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. J Am Med Assoc, 2016, 315(8): 801-810.

[4] 中国医疗保健国际促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7): 517-529.

[5] 张梦琴, 杨洋, 蒋永泼, 等. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(19): 2121-2124.

[6] Sharshar T, Annane D, dela Grandmasion GL, *et al*. The neuropathology of septic shock[J]. Brain Pathol, 2004, 14(1): 21-33.

[7] 杨静, 司君利. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(10): 828-832.

[8] Szatmári S, Végh T, Antek C, *et al*. Sepsis-associated encephalopathy[J]. Orv Hetil, 2010, 151(33): 1340-1346.

[9] Hosokawa K, Gaspard N, Su F, *et al*. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review[J]. Crit Care, 2014, 18(6): 674.

[10] 唐会, 罗丹, 纪木火, 等. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(7): 717-720.

[11] 杨梅, 钱素云. 脓毒症相关性脑病的生物学标志物研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(6): 411-414.

[12] Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy[J]. Adv Med, 2014, doi: 10.1155/2014/762320.

[13] Ehler J, Saller T, Wittstock M, *et al*. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy[J]. Neurosci Lett, 2019, 692: 167-173.

[14] 乔俊英, 李凡, 栾斌. 小儿脓毒症相关性脑病临床特征分析[J]. 山东医药, 2015, 55(9): 92-94.

（编辑：王　佳）